

るようになり、大動脈原性脳塞栓症という用語も使われるようになってきた。

本稿では、胸部大動脈粥腫病変と脳梗塞の関連について近年の研究成果をもとに、診断方法や治療指針を概説する。

脳梗塞における大動脈粥腫の意義

1992年、Amarencoら⁹⁾は脳卒中を含めた神経疾患を有する連続500例の剖検例で大動脈弓部の動脈硬化性潰瘍病変の有無を調べた。脳卒中を有さない対照群では、わずか5.1%(13/261)の有病率であったのに対し、脳卒中患者群では26%(62/239)と有意に多く、原因の明らかな脳卒中患者群、原因不明の脳卒中患者群での潰瘍病変はそれぞれ、22%(34/155)、61%(17/28)と原因不明の脳卒中患者群で有意に多かった。このことから原因不明の脳梗塞のうち、大動脈粥腫由来の脳塞栓症が高率に存在することが示唆された。

同年に日本では、Toyodaら⁴⁾が62例の脳塞栓症例で経食道心エコーを実施したところ、42%(26/62)に、表面不整または音響陰影を伴う厚さ3mm以上の動脈硬化性病変(複合病変)を大動脈弓部に認めたと報告している。

その後1994年に、Amarencoら⁹⁾は経食道心エコーを用いて250例ずつを対象とした症例対照研究を行い、4mm以上の厚さを持った大動脈粥腫が対照群に比し、脳梗塞患者群で有意に多いこと(2% vs. 14.4%)、また脳梗塞症例のうち、原因がほぼ同定されている群では同病変が8.1%に認められたのに対し、原因が明らかでない脳梗塞群では28.2%に認められたと報告し、胸部大動脈粥腫病変が脳梗塞の独立した危険因子であり、塞栓源でありうることを示した。

同年にTunickら⁶⁾が、経食道心エコーを実施して突出した胸部大動脈粥腫病変を認めた有病変群42例と対照群42例を対象に2年間の前向き研究を行ったところ、有病変群では14例(33%)のべ19回の脳梗塞を含めた全身の塞栓症を発症したが、対照群では3例(7%)にすぎなかったと報告し、胸部大動脈粥腫が脳梗塞を含めた塞栓

症の予測因子であることを示した。

1996年にはThe French Study of Aortic Plaques in Stroke Group⁷⁾が、脳梗塞の既往症例について2~4年間の前向きコホート研究を行い、4mm以上の大動脈弓部粥腫病変を有する群が有意に脳梗塞再発率および心筋梗塞や腎梗塞など全身の血管事故の発生率が高いことを報告した(相対危険度それぞれ3.8, 3.5)。

これらの研究により、現在では、かつて頸動脈病変も心房細動も認められず、原因不明の脳梗塞とされてきた脳塞栓症のうち、一部の症例の塞栓源が胸部大動脈粥腫病変に由来すると考えられるようになった。どのような粥腫が塞栓症を起こしやすいかについては、大きさが3mm以上⁴⁾から5mm以上⁹⁾とするものまでであるが、4mm以上とするのが、一般に採用されている。女性の場合、3mm以上という研究⁶⁾もある。また性状については、①可動性があり、②潰瘍を有し、③突出した形状を持ち、④低エコー輝度で、⑤石灰化を伴うものなどが危険とされているが、統一された見解はまだない。

また大動脈粥腫病変を有する症例は大動脈でのカテーテル操作や大動脈バルーン・パンピング、心臓血管外科手術において、塞栓症を引き起こす危険性が高いことが報告¹⁰⁾されている。医原性塞栓症を予防するためにも、大動脈の操作前に大動脈粥腫病変を評価しておくことが望まれる。

大動脈粥腫の危険因子

大動脈粥腫の危険因子については、Matsuzaki¹¹⁾らが、加齢の影響が非常に強いこと、高血圧と高脂血症の症例で有意に病変が多く認められることを報告している。それ以外の危険因子としては、喫煙¹²⁾、糖尿病¹³⁾などが挙げられている。冠血管病変や頸動脈粥腫の危険因子と重複するものが多く、それぞれの重症度の間には密接な相関が認められる¹⁴⁾¹⁵⁾(図1)。

われわれの施設で、脳梗塞および一過性脳虚血発作158症例を対象として、ほぼ同時期に頸動脈超音波検査と経食道心エコー検査を施行したと

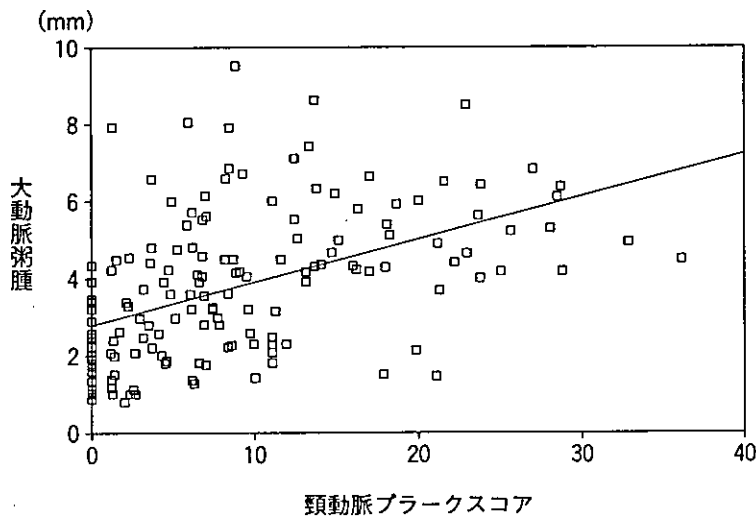


図1 大動脈と頸動脈のアテローム性病変の関連

当院入院患者のうちほぼ同時期に頸動脈エコーと経食道心エコーを施行した158例の大動脈内中膜肥厚度と頸動脈プラークスコアとの相関を示す。両者の間には $r = 0.472$, $p < 0.001$ の相関が認められ、それぞれの重症度に密接な相関があることがわかる。

ころ、胸部大動脈粥腫の内中膜肥厚度は、単変量解析では年齢($r = 0.452$, $p < 0.01$)が正の相関を示し、女性に比し男性で、また非喫煙例に比し喫煙例で有意に高値を示した(それぞれ $p < 0.05$, $p < 0.01$)。多変量解析では年齢($\beta = 0.483$, $p < 0.01$)と喫煙($\beta = 0.279$, $p < 0.01$)が有意な説明変数となったが、高血圧、高脂血症、糖尿病との間には有意な相関関係が認められなかった。一方プラークスコアで評価した頸動脈粥腫に関しては、単変量解析では年齢($r = 0.237$, $p < 0.05$)が正の相関を示し、女性に比し男性で、また喫煙例および高血圧例で有意に高値を示した(それぞれ $p < 0.05$)。多変量解析では年齢($\beta = 0.253$, $p < 0.01$)と喫煙($\beta = 0.262$, $p < 0.05$)および高血圧($\beta = 0.241$, $p < 0.01$)が有意な説明変数となり、高血圧の関与の程度が大動脈粥腫と頸動脈粥腫で異なることが示唆された。

診断方法

これまで述べてきたように、塞栓性機序が疑われるにもかかわらず、頸動脈や頭蓋内主要血管に動脈硬化性病変が認められない場合は、塞栓源として大動脈粥腫を検索する必要がある。

経食道心エコー検査は、大動脈粥腫病変を連続的に観察でき、性状や可動性など質的診断も可能

という点で有用である。胸壁からアプローチする場合、大動脈は距離が遠く、胸郭内構造物による減衰を受けやすいが、食道からのアプローチでは食道の後方に大動脈が位置するため、観察が容易である。また塞栓源を複数有する症例も存在すると考えられるので、同時に左房内血栓の有無や卵円孔開存、心房中隔瘤、大動脈解離の精査も可能な経食道心エコーは今後ますます脳梗塞患者における重要な検査の1つとなっていくと思われる。しかし一方で、頸動脈エコーや経胸壁心エコーに比べると、患者に苦痛を伴い、合併症も皆無とはいえない。また解剖学的に上行大動脈は観察が難しい、食道に沿った範囲でしか観察できない、食道狭窄や食道静脈瘤が疑われる症例では禁忌であるといった欠点がある。急性期脳梗塞患者の場合は覚醒度や嚥下障害などの点から検査の施行に限界があり、個々の症例ごとに適応を注意深く決定し、実施に当たっては十分な説明と理解を得たうえで実施する必要がある。

当施設で経験した大動脈原性脳塞栓症の一例を紹介する。患者は59歳女性で、突然の構音障害と喚語困難を主訴に外来を受診した。既往歴は高血圧と円板状紅斑性狼瘡。神経学的には、構音障害と錯語、喚語困難、失書などの非典型的な失語症状のみで、脳神経系、運動系および感覚系には

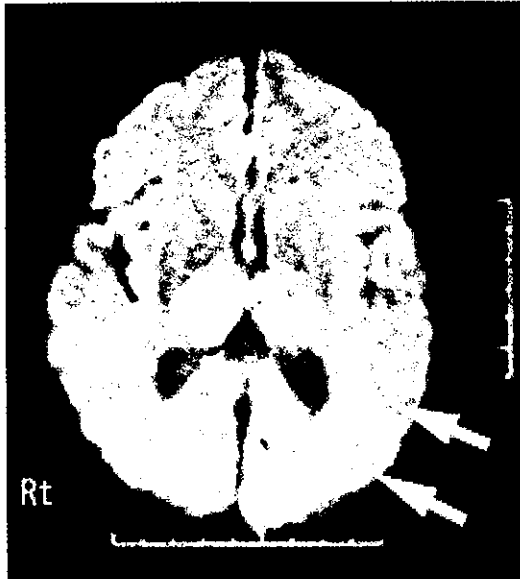


図2 大動脈原性脳塞症の一例(頭部 MRI 拡散強調画像)

59歳女性。突然の喚語困難、錯語、失書といった失語症状と構音障害が出現した。頭部 MRI 拡散強調画像で左側頭葉皮質下に複数の病巣を認める。

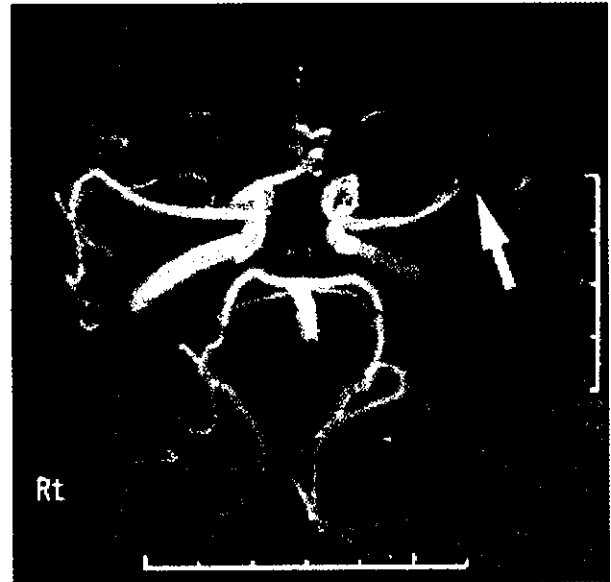


図3 頭部 MRA 画像

左中大脳動脈 M2 分岐部で皮質分枝の閉塞または狭窄を認める。その他の頭蓋内主要血管は良好に描出されている。

異常なし。頭部 MRI で左側頭葉から後頭葉にかけての側脳室周囲深部白質に複数の梗塞病変を認めた(図2)。頸動脈の動脈硬化性病変は軽度であった。頭部 MRA (図3)で左中大脳動脈の M2 分岐部で皮質分枝に閉塞ないし狭窄病変を認めたが、他の頭蓋内主要血管の描出は良好であった。発症様式などから塞栓性の機序が考えられ、塞栓源の検索を行うために経食道心エコーを施行したところ、大動脈弓部に潰瘍性病変と突出した粥腫を伴う内中膜 4.2 mm の複合粥腫病変(complicated lesion)を認め(図4)、心腔内血栓や卵円孔開存を含めた他の塞栓源がないことから、大動脈原性脳塞栓症と考えられた。

経食道心エコー以外の検査としては、胸部造影 CT, MRI, 大動脈造影検査などがある。造影 CT は上行大動脈の描出が可能であるが、精細な粥腫病変の検出に弱点があり、4 mm 以上の粥腫病変については、感受性、特異性ともに 80% 台である。近年造影剤を使わずに dual helical CT を使用した試みがなされているが、現在のところ実用性は乏しい。MRI は撮影時間がかかることや

motion artifact の問題があるが、質的な診断が可能で、将来ブランクの安定性を評価することが可能になるのではないかと期待されている。最近動物実験で、コイルをつけたカテーテルを用いて、血管内 MRI¹⁷⁾も試みられている。

鎖骨上窩から経皮的にプローベを当てて、非侵襲的に大動脈弓部を観察する試みも報告されている¹⁸⁾。今後大動脈粥腫の新しい評価方法となる可能性がある。

治療

大動脈原性脳塞栓症例での治療に関しては、まず危険因子の管理が重要であることはいうまでもなく、食事療法、薬物療法、禁煙が必要となる。

塞栓症再発の予防に関しては、大規模臨床試験がこれまで実施されておらず、また大動脈原性と考えられる脳梗塞の機序が、塞栓性によるのか、アテローム血栓性で起こるのか確固とした知見が得られていないため、現在も議論の分かれるところとなっている。

経食道心エコーでしばしば認められる可動性粥

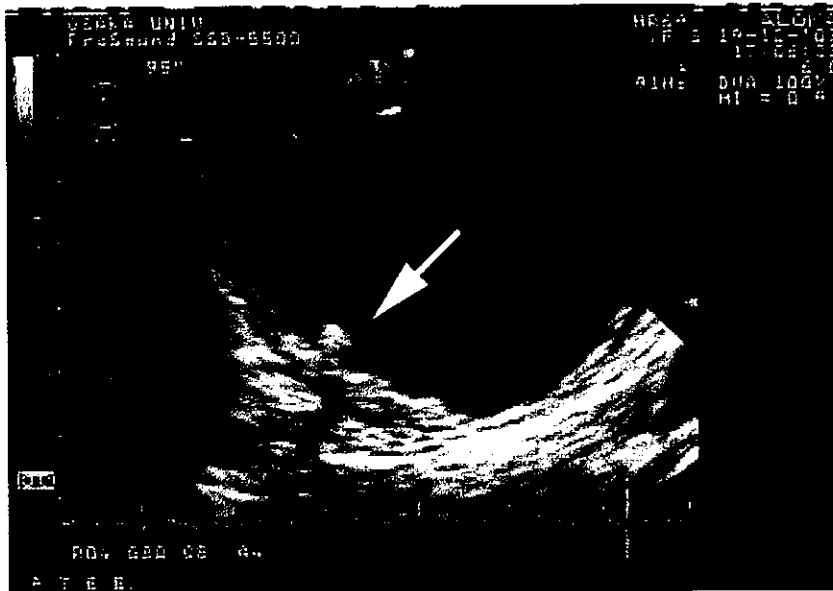


図4 経食道心エコー所見
大動脈弓部に4.2mmの潰瘍を伴う突出性の複合粥腫病変を認める。

腫は抗凝固療法や血栓溶解薬で消退することから、粥腫に血栓が付着したものと考えられる。このような粥腫に対して、血栓形成を阻害するという考えから抗凝固療法が選択されることが多いが⁵¹⁹⁾²⁰⁾、粥腫からの出血や破裂などの不安定化から、コレステロール塞栓やアテローム塞栓症候群を生じ、かえって病態を悪化させるという報告もある²¹⁾。

抗血小板療法と抗凝固療法のいずれを選択すべきかという問題については、今のところ一致した見解はないが、現在オーストラリア、ヨーロッパ、北米を中心に、脳卒中の既往を持つ4mm以上の大動脈粥腫病変を有する1,500人を対象として、アスピリンとクロピドグレル併用治療群とワーファリン治療群を比較した無作為対照化試験The Aortic arch Related Cerebral Hazard (ARCH)が進行中である。

HMG-CoA還元酵素阻害薬は、動脈硬化性粥腫の安定化作用や粥腫病変を減少させるといった効果から、脳梗塞予防に有用ではないかと期待されている。抗血小板薬や抗凝固療法を実施しているにもかかわらず再発を繰り返すような場合にはコレステロール塞栓を疑う必要があり、高脂血症の有無にかかわらずHMG-CoA還元酵素阻害薬の投与も選択肢の1つとして挙げられるが、これまでのところ小規模な研究²²⁾²³⁾しかなく今後の研

究が待たれる。

大動脈内膜剥離術については、心血管手術の際に施行した報告例¹⁰⁾があるが、術中の脳梗塞発症や術後の大動脈破裂など、致命的な合併症のリスクも高く、現段階では適応は慎重に検討すべきだろう。対象となるのは、比較的若年者で、大動脈粥腫病変を有し、抗凝固療法などで治療しているにもかかわらず、大動脈原性の脳梗塞再発を繰り返しているような症例と考えられる。

おわりに

最近の研究で、脳卒中で死亡した207の剖検例で、進行した胸部大動脈粥腫病変はまれであるとする報告²⁴⁾もあるが、これまでの研究⁵²⁰⁾によると、脳卒中の既往がある場合に胸部大動脈粥腫を有する割合は、21～26%であり、頸動脈病変は10～13%、心房細動は18～30%である。経食道心エコー検査の普及に伴って、今後ますます大動脈原性脳塞栓症と診断される症例の割合が増加していくと考えられる。しかしながら、大動脈原性脳塞栓症の治療方法は確立されておらず、その病因、脳塞栓症の発症機序などまだまだ解明されていない事柄が多い。今後のさらなる研究の発展が待たれる。

References

- 1) Fisher CM : Occlusion of the internal carotid artery. *Arch Neurol Psychiatry* 65 : 346-377, 1951
- 2) Sacco RL, Ellenberg JH, Mohr JP, et al : Infarcts of undetermined cause : the NINCDS Stroke Data Bank. *Ann Neurol* 25 : 382-390, 1989
- 3) Amarenco P, Duyckaerts C, Tzourio C, et al : The prevalence of ulcerated plaques in the aortic arch in patients with stroke. *N Engl J Med* 326 : 221-225, 1992
- 4) Toyoda K, Yasaka M, Nagata S, et al : Aorto-genic embolic stroke : a transesophageal echocardiographic approach. *Stroke* 23 : 1056-1061, 1992
- 5) Amarenco P, Cohen A, Tzourio C, et al : Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke. *N Engl J Med* 331 : 1474-1479, 1994
- 6) Tunick PA, Rosenzweig BP, Katz ES, et al : High risk for vascular events in patients with protruding aortic atheromas : a prospective study. *J Am Coll Cardiol* 23 : 1085-1090, 1994
- 7) The French Study of Aortic Plaques in Stroke Group : Atherosclerotic disease of the aortic arch as a risk factor for recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 334 : 1216-1221, 1996
- 8) Jones EF, Kalman JM, Calfiore P, et al : Proximal aortic atheroma. An independent risk factor for cerebral ischemia. *Stroke* 26 : 218-224, 1995
- 9) Di Tullio MR, Sacco RL, Savoia MT, et al : Gender differences in the risk of ischemic stroke associated with aortic atheromas. *Stroke* 31 : 2623-2627, 2000
- 10) Stern A, Tunick PA, Culliford AT, et al : Protruding aortic arch atheromatous : risk of stroke during heart surgery with or without aortic arch endarterectomy. *Am Heart J* 138 : 746-752, 1999
- 11) Matsuzaki M, Ono S, Tomochika Y, et al : Advances in transesophageal echocardiography for the evaluation of atherosclerotic lesions in thoracic aorta : the effect of hypertension, hypercholesterolemia, and aging on atherosclerotic lesions. *Jpn Circ J* 56 : 592-602, 1992
- 12) Inoue T, Oku K, Kimoto K, et al : Relationship of cigarette smoking to the severity of coronary and thoracic aortic atherosclerosis. *Cardiology* 86 : 374-379, 1995
- 13) Kessler CM, Mitusch R, Guo Y, et al : Embolism from the aortic arch in patients with cerebral ischemia. *Thromb Res* 84 : 145-155, 1996
- 14) Agmon Y, Khandheria BK, Meissner I, et al : Relation of coronary artery disease and cerebrovascular disease with atherosclerosis of the thoracic aorta in the general population. *Am J Cardiol* 89 : 262-267, 2002
- 15) Shimizu Y, Kitagawa K, Nagai Y, et al : Carotid atherosclerosis as a risk factor for complex aortic lesions in patients with ischemic cerebrovascular disease. *Circ J* 67 : 597-600, 2003
- 16) Sen S, Wu K, Mcnamara R, et al : Distribution, Severity and risk factors for aortic atherosclerosis in cerebral ischemia. *Cerebrovasc Dis* 10 : 102-109, 2000
- 17) Atalar E, Bottomley PA, Ocali O, et al : High resolution intravascular MRI and MRS by using a catheter receiver coil. *Magn Reson Med* 36 : 596-605, 1996
- 18) Weinberger J, Azhar S, Danisi F, et al : A new technique for imaging atherosclerotic plaque in the aortic arch of stroke patients by transcutaneous real time B-mode ultrasonography. An initial report. *Stroke* 29 : 673-676, 1998
- 19) Dressler FA, Craig WR, Castello R, et al : Mobile aortic atheroma and systemic emboli : efficacy of anticoagulation and influence of plaque morphology on recurrent stroke. *J Am Coll Cardiol* 31 : 134-138, 1998
- 20) Blackshear JL, Pearce LA, Zabalgoitia M : Low risk of cholesterol crystal embolization during warfarin therapy in patients with aortic plaque. *Circulation Suppl I* : I-101-2, 1998
- 21) Hyman BT, Ladas SK, Ashman RF, et al : Warfarin-related purple toes syndrome and cholesterol microembolization. *Am J Med* 82 : 1233-1237, 1987
- 22) Pitsavos CE, Aggeli KI, Barbetseas JD, et al : Effect of pravastatin on thoracic aortic athero-

- sclerosis in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* **82** : 1484-1488, 1998
- 23) Corti R, Fayad ZA, Fuster V, et al : Effect of lipid lowering by simvastatin on human atherosclerotic lesions : a longitudinal study by high resolution, noninvasive magnetic resonance imaging. *Circulation* **104** : 249-252, 2001
- 24) Mendel T, Popow J, Hier DB, et al : Advanced atherosclerosis of the aortic arch is uncommon in ischemic stroke : an autopsy study. *Neurol Res* **24** : 491-494, 2002

脳梗塞の予防(一次)対策

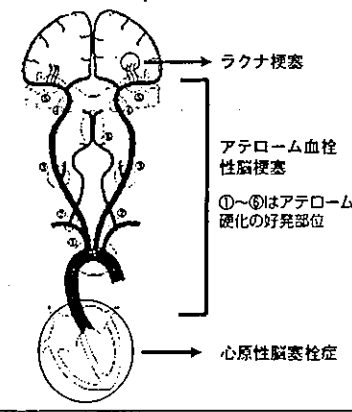
大阪大学大学院病態情報科学 北川一夫



脳血管疾患は大きく脳梗塞、脳出血、くも膜下出血からなり、全体の70%の脳血管疾患が脳梗塞によるものである。また脳梗塞の成因因子、予防、治療を考える上で脳梗塞の主要な病因因子として、アテローム硬化性脳血管疾患(以下「アテローム硬化性脳血管疾患」と略す)が挙げられる。アテローム硬化性脳血管疾患とは、動脈硬化の一種で、動脈の内側にコレステロールが蓄積し、血管が狭くなり、血流が滞りやすくなる。これが脳梗塞の原因となる。アテローム硬化性脳血管疾患は、年齢とともに進んでいくが、生活習慣や遺伝子によって発症する速度や程度が異なる。

アテローム硬化性脳血管疾患は、脳梗塞の主要な原因因子として知られている。その発症は、動脈硬化の進捗状況、血管の弾力性、血圧、血糖値、脂質バランスなどに大きく影響される。特に、コレステロール値の上昇は、アテローム硬化を促進する主要な要因である。また、喫煙や過度の飲酒も、脳血管疾患のリスクを高める。そのため、脳梗塞の予防には、生活習慣の改善と適切な薬物療法が不可欠である。

図1：脳へ灌流する血管と脳梗塞各病型の責任血管または責任部位



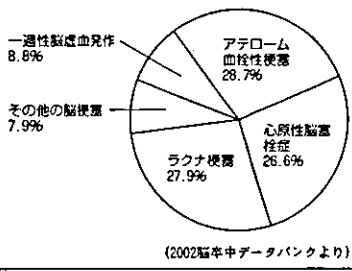
1、脳梗塞の危険因子

脳梗塞の主要な危険因子として知られているのは、アテローム硬化性脳血管疾患、高血圧、糖尿病、脂質異常症、喫煙、過度の飲酒、心房性心房細動、大動脈動脈硬化、心臓病などである。これらの危険因子は、単独でも複合して脳梗塞のリスクを高める。特に、アテローム硬化性脳血管疾患は、脳梗塞の主要な原因因子として知られている。その発症は、動脈硬化の進捗状況、血管の弾力性、血圧、血糖値、脂質バランスなどに大きく影響される。

2、脳梗塞の一次予防

脳梗塞の一次予防として、アテローム硬化性脳血管疾患、高血圧、糖尿病、脂質異常症、喫煙、過度の飲酒、心房性心房細動、大動脈動脈硬化、心臓病などに対する適切な治療が重要である。特に、アテローム硬化性脳血管疾患に対する治療には、スタチン系薬剤が有効であることが知られている。また、血圧、血糖値、脂質バランスの管理も、脳梗塞のリスクを低下させる重要な手段である。

図2：脳梗塞各病型の頻度



3、脳梗塞の二次予防

脳梗塞の二次予防には、アテローム硬化性脳血管疾患、高血圧、糖尿病、脂質異常症、喫煙、過度の飲酒、心房性心房細動、大動脈動脈硬化、心臓病などに対する適切な治療が重要である。特に、アテローム硬化性脳血管疾患に対する治療には、スタチン系薬剤が有効であることが知られている。また、血圧、血糖値、脂質バランスの管理も、脳梗塞のリスクを低下させる重要な手段である。

図3：脳卒中発症準備段階の評価

(A) 頸動脈超音波検査によるアテローム硬化の評価
(B) 脳MRI検査により発見される無症候性脳梗塞

矢印部にアテロームプラーク、無症候性脳梗塞を認める。

脳梗塞の二次予防には、アテローム硬化性脳血管疾患、高血圧、糖尿病、脂質異常症、喫煙、過度の飲酒、心房性心房細動、大動脈動脈硬化、心臓病などに対する適切な治療が重要である。特に、アテローム硬化性脳血管疾患に対する治療には、スタチン系薬剤が有効であることが知られている。また、血圧、血糖値、脂質バランスの管理も、脳梗塞のリスクを低下させる重要な手段である。

脳梗塞の二次予防には、アテローム硬化性脳血管疾患、高血圧、糖尿病、脂質異常症、喫煙、過度の飲酒、心房性心房細動、大動脈動脈硬化、心臓病などに対する適切な治療が重要である。特に、アテローム硬化性脳血管疾患に対する治療には、スタチン系薬剤が有効であることが知られている。また、血圧、血糖値、脂質バランスの管理も、脳梗塞のリスクを低下させる重要な手段である。

脳梗塞の二次予防には、アテローム硬化性脳血管疾患、高血圧、糖尿病、脂質異常症、喫煙、過度の飲酒、心房性心房細動、大動脈動脈硬化、心臓病などに対する適切な治療が重要である。特に、アテローム硬化性脳血管疾患に対する治療には、スタチン系薬剤が有効であることが知られている。また、血圧、血糖値、脂質バランスの管理も、脳梗塞のリスクを低下させる重要な手段である。

時を刻んで10年
Amlodin
さらに、一緒に歩みたい

高血圧症・狭心症治療薬/持続性Ca拮抗薬——高血圧治療

アムロジン錠²⁵
Amlodin ベシルアムロジピン

住友製薬
住友製薬株式会社
TEL: 0120-03-4389

頸動脈病変の遺伝子治療

北川一夫

KITAGAWA Kazuo

大阪大学大学院医学系研究科病態情報内科学

頸動脈狭窄・閉塞に起因する脳梗塞は、食生活の欧米化に伴いわが国でもその頻度が増加しつつある。頸動脈病変に対する遺伝子治療はまだ研究段階であるが、今後実用化の可能性がある病態として、不安定プラークなど脳梗塞発症リスクの高い高度狭窄性病変と、頸動脈狭窄症に対するステント留置術施行後の再狭窄予防の二つがあげられる。頸動脈病変に対して遺伝子治療が実用化されるには、遺伝子治療に最も適した標的分子の同定とともに安全性の高い効率的な遺伝子導入法の開発が望まれる。

Key Words

頸動脈硬化、炎症、遺伝子治療、超音波、転写因子

はじめに

遺伝子治療は疾病の原因となる分子の異常を根本的に修正しうる有望な治療法である。特定の酵素であるADA欠損症による重症免疫不全症女児に1990年にはじめて試みられて以来、悪性腫瘍を中心に臨床試験がおこなわれてきている。わが国でも1995年にADA欠損症に対してはじめて遺伝子治療がおこなわれて以来、肺癌、前立腺癌、肝臓癌など悪性腫瘍を中心に全国の各大学で倫理審査を経たのち安全性、有効性を確認するための臨床試験が開始されている。また生活習慣病にもとづく慢性疾患への応用も、閉塞性動脈硬化症や虚血性心疾患を対象に開始されている。本稿で取り上げられる頸動脈病変に対する遺伝子治療は、まだ実用段階に至っていないが、食生活の欧米化に伴い頸動脈の粥状硬化が増加しつ

つある現況では、薬物療法を中心とした内科的治療、血管内治療を含めた外科的治療に加え、安全で効率的な遺伝子治療が治療選択肢の一つに入ってくる公算は高い。

1 粥状硬化病変の進展と遺伝子治療のターゲット

粥状硬化病変の進展過程は、頸動脈超音波検査で観察すると、早期のびまん性の内中膜肥厚からはじまり、限局的なアテロームプラークの発生、アテロームプラークの成長・進展による血管狭窄性病変の発生、プラーク破綻・血栓付着による血管内腔の閉塞へ進むことが観察される¹⁾。血管内膜下への脂質沈着、血管内皮細胞の活性化、循環血中の単球の内皮への浸潤、内皮下でのマクロファージ、泡沫細胞の産生、中膜平滑筋細胞の

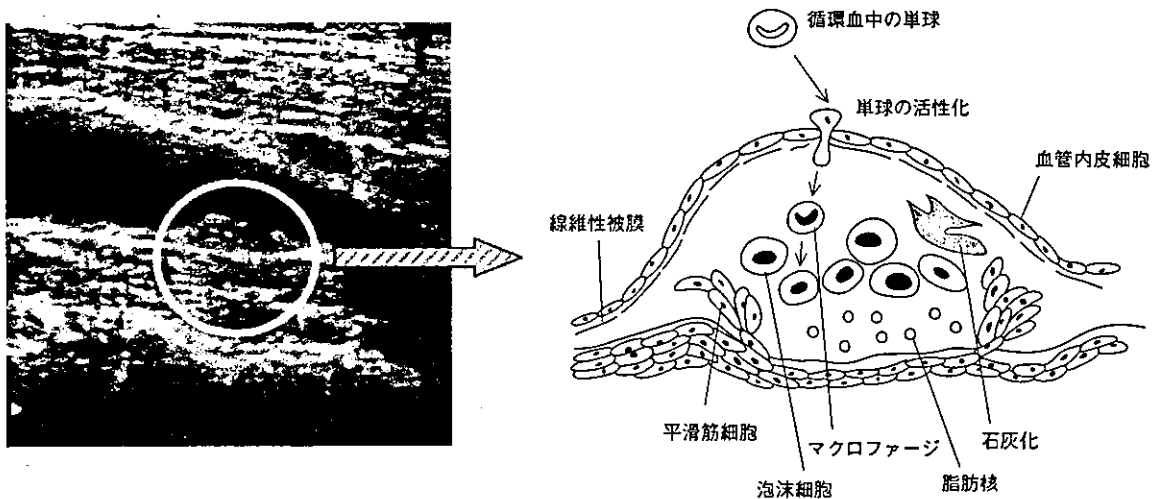


図1 頸動脈硬化病変とシェーマ
 頸動脈超音波検査で観察されるアテローム硬化病変を示す。
 アテローム硬化病変には右のシェーマに示すように、循環血中の単球が内皮下へ侵入して活性化
 したマクロファージ、泡沫細胞、中膜から遊走してきた平滑筋細胞が多数存在する。平滑筋細胞
 の増殖は内膜肥厚、血管狭窄に、マクロファージの活性化は酸化ストレス、炎症性サイトカイン
 産生、マトリックスメタロプロテアーゼ活性化などを通じてプラーク不安定化に寄与していると
 考えられる。平滑筋細胞増殖の抑制とマクロファージを介した炎症機転の抑制が遺伝子治療のお
 もな標的になると考えられる。

遊走・増殖、石灰化、内膜表面を覆う線維性被膜の破綻
 と血栓形成といった一連のプロセスが粥状動脈硬化組織
 では進行しているものと考えられる (図1)²⁾。なかで
 も単球、マクロファージなどの炎症細胞とこれらの細胞
 から産生されるフリーラジカル、炎症性サイトカイン、
 マトリックスメタロプロテアーゼなどの炎症機転の関与
 がここ数年の研究で、心血管イベントとの関連を考
 えるうえで注目されている³⁾。また各種の臨床疫学
 的研究で、炎症マーカーである高感度CRP、インター
 ロイキン (IL)-6などが心血管イベントの独立した予
 測因子であることが明らかとなり、動脈硬化進展へ
 の炎症機転の強い関与を支持している⁴⁾。

遺伝子治療では、特定の遺伝子の発現レベルま
 たは転写レベルでの遺伝子発現の制御をおこなう
 ので、動脈硬化病変の進展、内膜破綻に関与する
 特定の因子がその対象となる。遺伝子治療に用
 いられる遺伝子導入法には、ウイルスベクターと
 非ウイルスベクターが存在する (表1)。アテローム
 硬化病変形成の主役として、これまで平滑筋細胞
 増殖とマクロファージ、泡沫細胞などの細胞を
 介した炎症機転が注目され研究が進められてきた。

2 | 血管損傷後の平滑筋細胞増殖抑制

動脈硬化モデルとしてよく使用される実験動物の頸
 動脈のバルーン損傷モデルでは、平滑筋細胞の増殖
 が特徴であり、同モデルを用いて各種の遺伝子制御
 による実験的検討がおこなわれている。平滑筋細胞
 増殖へのレニン・アンジオテンシン (RAS) 系の関与
 に関しては、アンジオテンシン II の血管平滑筋増
 殖作用に加え、血管壁にアンジオテンシノーゲン、
 アンジオテンシン変換酵素 (ACE)、アンジオテン
 シン II タイプ 1 型 (AT₁) 受容体が発現している
 ことも明らかとなり、バルーン損傷モデルでは新
 生内膜にみられる血管平滑筋細胞が ACE を発現
 している⁵⁾。遺伝子治療の一つであるアンチセン
 スオリゴヌクレオチドを用いて、ACE を抑制すると
 新生内膜の増殖が抑制されることが報告されてい
 る⁶⁾。RAS系は平滑筋細胞増殖に際して重要な細胞
 内情報伝達系と考えられるが、今日の臨床ではすぐ
 れた ACE 阻害薬や AT₁ 受容体拮抗薬が多数使用可
 能な状態なので、RAS系だけを制御する遺伝子治
 療は経費や効率を考えると実用的ではなからう。

血管平滑筋の増殖刺激因子としては、アンジオテンシ

表① 遺伝子治療に用いられる遺伝子導入法 (代表的なもの)

ウイルスベクター	アデノウイルス レンチウイルス レトロウイルス アデノ随伴ウイルス
非ウイルスベクター	エレクトロポレーション 超音波遺伝子導入法 遺伝子銃 DNAプラスミド (直接投与) リポフェクション

ンII以外にも血小板由来成長因子 (PDGF), 塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF) などの成長因子がその受容体を介した刺激による場合が多い。平滑筋細胞増殖に際して重要な作用を示す転写因子としてc-Mybが存在する。C-Mybは細胞周期のG1期からS期への移行を調節する転写因子で、c-Mybのアンチセンスオリゴの投与により血管損傷後の平滑筋細胞増殖が抑制されることが報告されている⁷⁾。また細胞周期へ関与している転写因子E2Fについても、ブタ冠動脈でのバルーン損傷モデルでおとり遺伝子であるデコイオリゴヌクレオチドを投与しE2Fを介した遺伝子発現を抑制することにより血管内膜増生の抑制が報告されている⁸⁾。さらに、血管損傷後に発現が増加し、PDGFやtransforming growth factor b1の遺伝子発現の転写因子であるEarly growth response factor-1 (Egr-1) についても、デコイオリゴヌクレオチドを投与しておくことにより新生内膜の肥厚が抑制されている⁹⁾。神経細胞に豊富に存在する転写因子でアポトーシスや細胞死を抑制するCyclic AMP responsive element結合蛋白質 (CREB) の新生血管内膜に対する影響も遺伝子導入法を用いて検討されている¹⁰⁾。CREBのdominant negative体をアデノウイルスベクターを用いてバルーン損傷モデルへ遺伝子導入すると、新生血管内膜でのアポトーシスを示す細胞が増加し新生内膜肥厚の抑制が報告されている。血管損傷後の血管内膜肥厚には、血管平滑筋細胞の増殖とアポトーシスのバランスの乱れを指摘する報告が多いが、アポトーシスを抑制するAktキナーゼについてもdominant negative体をアデノウイルスベクターで損傷血管へ遺伝子導入すると新生内膜での血管平滑筋細胞増殖の抑制と血管内膜肥厚の抑制が

報告されている¹¹⁾。

3 | 遺伝子治療による炎症機転の制御

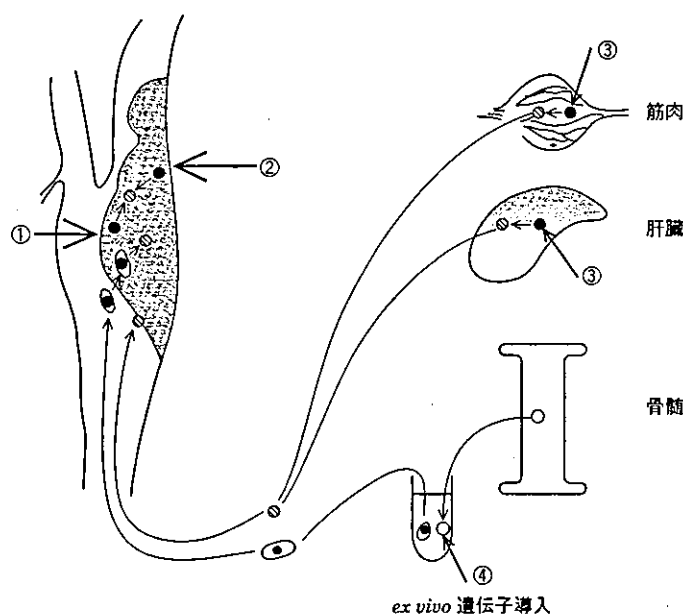
バルーン損傷の血管内膜増生モデルは、その組織所見は平滑筋細胞の増殖が主体であるが、実際のアテローム硬化病変ではマクロファージや泡沫細胞などの炎症細胞の浸潤が顕著である。アテローム硬化粥腫内での炎症機転抑制を念頭に置いた遺伝子導入実験もおこなわれている。炎症性サイトカインの遺伝子発現に中心的な役割を果たす転写因子が、NF- κ Bである。内膜損傷後にNF- κ Bは、血管平滑筋細胞、マクロファージで活性化され、IL-8, monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) などの炎症性ケモカインの遺伝子発現を促進し炎症に深くかかわっている。NF- κ Bの転写活性を抑制するデコイオリゴヌクレオチドの投与が内膜損傷後の血管肥厚を抑制する¹²⁾。またMCP-1とその受容体であるCCケモカイン受容体2型 (CCR2) は粥状硬化病巣に存在するマクロファージ、血管平滑筋細胞、内皮細胞で発現がみられ、MCP-1/CCR2の情報伝達系は、接着因子の発現、IL-6をはじめとした炎症性サイトカインの産生、ケモカイン、組織因子、マトリックスメタロプロテアーゼなどアテローム硬化の進展に重要な多くの経路にかかわっている。Egashiraは、MCP-1の機能を抑制するためにMCP-1の不活性型蛋白質をコードする遺伝子を筋肉内に注射し、流血中に不活性型MCP-1を循環させることにより動脈硬化局所でのMCP-1機能の低下、新生内膜肥厚の抑制効果を認めている¹³⁾。アテロームプラーク破綻への関与が考えられているマトリックスメタプロ

テアーゼに対してはその抑制因子としてTIMP-1が存在するが、TIMP-1遺伝子をアデノウイルスで静脈内投与し、バルーン損傷後の血管内膜肥厚の抑制が報告されている¹⁴⁾。

4 ヒト頸動脈病変に対する遺伝子治療の可能性

ヒト頸動脈病変に対する遺伝子治療のアプローチを考えると、局所的に血管内から遺伝子導入をおこなう場合、血管外膜からの遺伝子導入、手術時に直達的な遺伝子導入、筋肉内あるいは肝臓内へ抗動脈硬化作用を有する因子の遺伝子導入、骨髄細胞などアテローム組織へ集積する細胞を標的とした遺伝子導入、などの手段に大きく分けることができる(図②)。また遺伝子導入の手段としては、アンチセンスオリゴヌクレオチド、デコイオリゴヌクレオチド、Nakidプラスミド、アデノウイルスベクターなどのウイルスベクター、siRNA、リボザイムなど各種の方法が存在する。それぞれ効率、安全性など長所と短所を兼ね備えている。まず頸動脈病変がADA欠損症や悪性腫瘍と異なり、内科的薬物治療、血管内治療、外科的治療などで予後が悪性腫瘍などに比べ比較的良好的な疾患であることを念頭に置く必要がある。冠動脈の

ステント留置術にくらべ、頸動脈のステント留置術では再狭窄の頻度はかなり少ない¹⁵⁾。このことは遺伝子治療の安全性が高い必要性を生ずる。血管造影やステント留置術に際して遺伝子導入を試みるのが一般的と考えられるが、Nakid DNAの遺伝子導入効率は低い¹⁶⁾。そこでウイルスベクターの応用が考えられるが、高い安全性を必要とする場合にアデノウイルスをはじめウイルスベクターの免疫原性、毒性は躊躇される。安全なNakid DNAの導入にはelectroporationや超音波照射の応用が考えられる。Taniyamaらは超音波造影剤と超音波照射を組み合わせる血管壁への効率的な遺伝子導入法を開発しており注目される。いずれにしても血管内腔からの遺伝子導入にはカテーテル操作を必要とし侵襲性を伴うことになる¹⁷⁾。前項でも触れたが、抗動脈硬化作用のある因子を持続的に流血中に循環させるため、筋肉内または全身的な遺伝子導入手段というのも考えられる。Egashiraは、MCP-1の dominant negative 体の筋肉内遺伝子導入手段の前臨床試験をほぼ終了し、ヒトへの応用がはじまろうとしている。この方法の最もすぐれている点は、侵襲的な操作を必要とせず、安全性が高いと考えられる点である。しかし流血中に抗動脈硬化因子を循環させることが目的なら、短期間であれば遺伝子治療より蛋白製剤の点滴投与を望む患者のほうが多いかもしれな



図② 頸動脈病変に対する遺伝子治療のシエマ
 頸動脈病変に対する遺伝子治療は、局所的なものと全身的なものに分けられる。局所的なもので血管内からのアプローチは最も一般的と考えられ、血管内カテーテル操作、ステント留置術と併行しておこなわれる(矢印①)。局所的には血管外膜からのアプローチもあろう(矢印②)。全身的なアプローチとしては、筋肉、肝臓などへ遺伝子導入して(矢印③)、筋肉細胞、肝細胞で目的蛋白質を産生し血液中を循環させ頸動脈病変部へ到達させる方法がある。また骨髄細胞、流血中の血球細胞をいったん体外に取り出し、*ex vivo*で遺伝子導入したのち再び細胞を循環血中へ戻し、頸動脈病変へ集積させる手段(矢印④)も考案されている。
 ●：導入された遺伝子、○：遺伝子産物である蛋白質。

い。また、カテーテル操作など侵襲的な処置を介さず病変部位局所に外来性遺伝子産物を導入する手段としては、流血中の単核細胞、骨髄細胞への *ex vivo* の遺伝子導入が考えられる。アテローム硬化部位には流血中から大量の単核球、マクロファージが侵入、集積するため¹⁸⁾、あらかじめこれらの細胞に遺伝子導入しておけば、プラーク内への遺伝子治療が可能となる。

おわりに

頸動脈硬化の進展過程を考えると、びまん性内中膜肥厚や限局的なアテロームプラークに対しては、生活習慣の改善、危険因子の管理のための薬物療法が中心となり、遺伝子治療が実用的な段階で対象となることは少ないと考えられる。血管狭窄をきたすほどのアテローム硬化性病変に対しては、内科的薬物治療、血栓内膜摘出術あるいは頸動脈ステント留置術に加え、近未来的に遺伝子治療が治療選択肢に入ることが想定される。しかし頸動脈病変に対する遺伝子治療の実用化には、安全性、有効性の向上など今後の研究の進展が求められている。

●文 献●

- 1) Ross R : Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Engl J Med* 340 : 115-126, 1999
- 2) 北川一夫 : Large Vessel (頸動脈・脳主幹動脈など) と RAS - 粥腫病変形成と RAS のかわり。 *Angiotensin Research* 1 : 15-20, 2004
- 3) Libby P : Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 420 : 868-874, 2002
- 4) Ridker PM *et al* : C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 342 : 836-843, 2000
- 5) Rakugi H *et al* : Induction of angiotensin converting enzyme in the neointima after vascular injury. Possible role in restenosis. *J Clin Invest* 93 : 339-346, 1994
- 6) Morishita R *et al* : Antisense oligonucleotide inhibition of vascular angiotensin-converting enzyme expression attenuates neointimal formation. Evidence for tissue angiotensin-converting enzyme function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20 : 915-922, 2000
- 7) You XM *et al* : Conditional expression of a dominant-negative c-Myb in vascular-smooth muscle cells inhibits arterial remodeling after injury. *Circ Res* 92 : 314-321, 2003
- 8) Nakamura T *et al* : Molecular strategy using cis-element

- "decoy" of E2F binding site inhibits neointimal formation in porcine balloon-injured coronary artery model. *Gene Ther* 9 : 488-494, 2002
- 9) Ohtani K *et al* : Inhibition of neointimal hyperplasia after balloon injury by cis-element "decoy" of early growth response gene-1 in hypercholesterolemic rabbits. *Gene Ther* 11 : 126-132, 2004
 - 10) Tokunou T *et al* : Apoptosis induced by inhibition of cyclic AMP response element-binding protein in vascular smooth muscle cells. *Circulation* 108 : 1246-1252, 2003
 - 11) Stabile E *et al* : Akt controls vascular smooth muscle cell proliferation *in vitro* and *in vivo* by delaying G1/S exit. *Circ Res* 93 : 1059-1065, 2003
 - 12) Yoshimura S *et al* : Inhibition of intimal hyperplasia after balloon injury in rat carotid artery model using cis-element 'decoy' of nuclear factor-kappaB binding site as a novel molecular strategy. *Gene Ther* 8 : 1635-1642, 2001
 - 13) Egashira K : Molecular mechanisms mediating inflammation in vascular disease. Special reference to monocyte chemoattractant protein-1. *Hypertension* 41 : 834-841, 2003
 - 14) Furman C *et al* : Systemic tissue inhibitor of metalloproteinase-1 gene delivery reduces neointimal hyperplasia in balloon-injured rat carotid artery. *FEBS Lett* 531 : 122-126, 2002
 - 15) Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS) : a randomised trial. *Lancet* 357 : 1729-1737, 2001.
 - 16) Flugelman MY *et al* : Low level *in vivo* gene transfer into the arterial wall through a perforated balloon catheter. *Circulation* 85 : 1110-1117, 1992
 - 17) Taniyama Y *et al* : Local delivery of plasmid DNA into rat carotid artery using ultrasound. *Circulation* 105 : 1233-1239, 2002
 - 18) Lessner SM *et al* : Atherosclerotic lesions grow through recruitment and proliferation of circulating monocytes in a murine model. *Am J Pathol* 160 : 2145-2155, 2002

きたがわ・かずお

北川一夫 大阪大学大学院医学系研究科病態情報内科学・医学部講師
1958年、大阪生まれ。
1983年、大阪大学医学部卒業。1990年、米国コロンビア大学医学部研究員。1997年、大阪大学第一内科助手。2001年、大阪大学大学院病態情報内科学・医学部講師。専門は、脳卒中。研究テーマは、脳虚血の病態生理、脳卒中病態の臨床的解析。夢は、脳卒中診療・研究に情熱を燃やす若手内科医を多く育てること。

特集 糖尿病と脳血管障害

糖尿病を合併した脳虚血の病態 — 脳虚血の分子メカニズムと糖尿病の関与 —

八木田佳樹 *Yoshiki Yagita* (大阪大学大学院医学系研究科病態情報内科学)

北川 一夫 *Kazuo Kitagawa* (大阪大学大学院医学系研究科病態情報内科学講師)

● key words 虚血性神経細胞死/高血糖/フリーラジカル/AGEs/脳浮腫

はじめに

神経細胞がエネルギー源として利用することができるのはグルコースのみである。したがってグルコース不足は神経細胞に深刻なエネルギー代謝障害をもたらし、神経機能不全を引き起こす。脳虚血は酸素とともにグルコースの供給不足をもたらし、その強さと持続時間により神経細胞死を惹起させる。しかしながら逆にグルコース過剰、つまり高血糖の状態で発症した脳虚血において正常血糖の場合よりも脳障害が増悪することが動物実験で示されており¹⁾²⁾ (表)、これは臨床の場面でもよく経験される³⁾。この高血糖による脳虚血病態増悪の分子メカニズムについての詳細は明らかになっていない。本稿では脳虚血の分子メカニズムと糖尿病、高血糖の関連について述べていく。

I. 虚血性神経細胞死の分子メカニズム

脳、特に神経細胞は虚血侵襲にきわめて脆弱であり、短時間の血流遮断によっても細胞死に至る。この虚血性神経細胞死に至る機序は完全に明らかになっていないわけではないが、フリーラジカル、グルタミン酸毒性、アポトーシスの関与などが有力と考えられている (図1)。

脳虚血再灌流障害にフリーラジカルが関与することは以前から報告されていたが、近年フリーラジカル検出法の進歩により再灌流時 reactive oxygen species の産生量が爆発的に増加し、その後も持続することが報告された⁴⁾。フリーラジカルは脂質、蛋白質、核酸の過酸化障害を引き起こし、細胞死を導く。また、フリーラジカルは NF- κ B の転写活性化を介して matrix metalloproteinases や種々の炎症性サイトカインを誘導し、脳血液関門の破綻を引き起こす。これにより脳浮腫の増悪、梗塞巣の拡大に至る。フリーラジカルを抑制する CuZn-Superoxide dismutase

表. ラット2系統における虚血開始時の血糖値と梗塞容積の関係

系統	グループ	血清中グルコース濃度 (mg/dL)	梗塞容積 (mm ³)
Wistar-Kyoto	正常血糖群	159 \pm 3	62.2 \pm 10.9
	高血糖群	551 \pm 10	87.2 \pm 13.1
Fischer-344	正常血糖群	149 \pm 3	106.6 \pm 4.5
	高血糖群	455 \pm 10	145.2 \pm 12.8

高血糖は Streptozotocin を虚血前 72 時間に投与することにより誘導。

(文献 3 より引用改変)

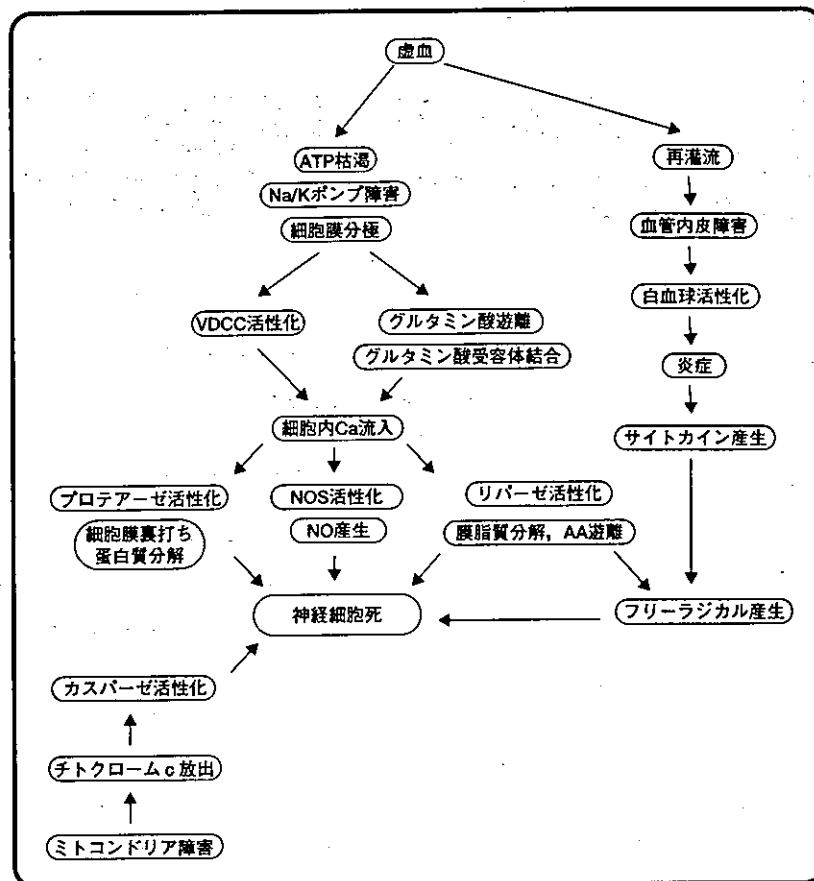


図1. 虚血性神経細胞死の分子メカニズム

虚血性神経細胞死はフリーラジカル、グルタミン酸-カルシウム毒性、カスパーゼ活性化によるアポトーシス機構により誘導されるという説が有力である。

VDCC：電位依存性カルシウムチャネル、NO：一酸化窒素、NOS：一酸化窒素合成酵素、AA：アラキドン酸

(CuZn-SOD)を過剰発現したマウスでは脳梗塞容積の縮小と脳浮腫の軽減が報告されている⁷⁾。逆にCuZn-SODを欠失したマウスでは虚血による脳障害は非常に重篤で、虚血後24時間以内にすべてのマウスが死亡した⁸⁾。CuZn-SOD活性が50%程度に減弱しているヘテロではwild typeに比し梗塞巣の拡大と浮腫の増大を認めており、24時間後の死亡率は30% (wild typeは10%程度)であった。これらの結果を受け、脳梗塞治療薬として低分子量の抗酸化薬の開発が進められ、現在エダラボンが市販されている。

これまでに虚血性神経細胞死にアポトーシスが関与するという報告が多数なされているが、細胞死に陥った神経細胞が典型的なアポトーシスの形態をとっていることは少ない。これはア

ポトーシスとネクローシスのシグナルが並行して死にゆく細胞で進んでいるためと考えられる。したがって、アポトーシスは少なくとも部分的に虚血性神経細胞死に関わっていることができ、実際アポトーシスに関連する因子を制御することで脳梗塞サイズを変化させることができる⁹⁾。この脳虚血時に誘導されるアポトーシスシグナルの一部は前述のフリーラジカルによるものであるし、また一部はミトコンドリア障害、チトクロームcの放出によるカスパーゼ活性化によるものであろう。

神経細胞は伝達物質としてグルタミン酸をはじめとする興奮性アミノ酸を多量に含有し、興奮が伝わるとシナプス終末よりこれらを放出し、次の神経細胞を興奮させる。脳虚血時には神経細胞の崩壊や放出制御機構の破綻により高濃度のグルタミン

酸が遊離してくる。これが残存している神経細胞の受容体へ結合し、カルシウムの細胞内流入を引き起こす。細胞内カルシウムイオン濃度の上昇によりカルパインをはじめとした蛋白分解酵素、リパーゼの活性化が起こり、細胞骨格や膜脂質の崩壊につながる。また、カルシウム依存性フォスファターゼ活性化による神経型一酸化窒素合成酵素の活性化も起こり、神経細胞内におけるNO産生亢進、ひいてはフリーラジカル産生亢進につながる。このようにグルタミン酸—カルシウム仮説は下流の細胞死誘導因子を活性化させ、虚血性神経細胞死につながる機序として注目を浴びている。

II. 高血糖による虚血性神経細胞障害への影響

糖尿病患者では脳血管障害急性期にストレス反応により高血糖状態となることが多い。この反応性の高血糖はグルコース消費増大をもたらす、多量に産生された乳酸によるアシドーシスが虚血性脳障害を増悪させると考えられている¹⁰⁾。動物実験による検討では、脳虚血発症時に高血糖であった動物では局所のアシドーシスは正常血糖の場合よりも強かった¹¹⁾。海馬のスライスを用いた培養実験でグルタミン酸受容体阻害薬は、高血糖アシドーシスによる虚血障害を増悪を阻止できなかったことが報告されている¹²⁾。高血糖アシドーシスは、浮腫の増悪などグルタミン酸毒性を介さない経路で虚血による脳障害を増悪させるようである。

慢性の高血糖状態がフリーラジカル産生を亢進させることはよく知られている。脳虚血・再灌流時には多量のフリーラジカルが産生されることはすでに述べたが、高血糖は虚血時および再灌流時のフリーラジカル産生をより亢進させることが報告されている¹³⁾。さらに高血糖状態では蛋白質が非酵素的に修飾を受けることが知られており、CuZn-SODもglycationを受けて活性が抑制される。このためフリーラジカルによる細胞障害はますます増強されることになる。これらのことから、フリーラジカルは高血糖が虚血性脳障害を増悪させるメカニズムの1つとして有力であると考えられる。

また、高血糖時に発症した脳虚血では正常血糖時に比しミトコンドリア障害が増悪し、チトクロームc放出、カスパーゼの活性化が亢進しているという報告もある¹⁴⁾。この結果、虚血性神経細胞死に関与しているアポトーシスの経路を介して高血糖が神経細胞死を促進させている可能性がある。高血糖による虚

血性神経細胞障害増悪のメカニズムには、上記のような多因子が絡み合って関与しているものと思われる。

III. 糖尿病における その他の虚血性脳障害増悪因子

糖尿病ではプロテインキナーゼC (protein kinase C : PKC) の活性化や終末糖化産物 (advanced glycation endproducts : AGEs) の蓄積などにより細小血管障害をきたすことが知られている。しかし脳では糖尿病モデル動物でもPKCの活性化はみられない¹⁵⁾ため、脳以外の臓器での知見がどの程度脳にあてはめられるのか疑問である。一方AGEsには神経毒性があるとされており、脳虚血を含むさまざまな神経疾患の進展に関与しているとされている¹⁶⁾¹⁷⁾。Zimmermanら¹⁶⁾は虚血直前にAGEsを投与することにより脳梗塞容積が増大することを示した。このAGEsによる直接の影響は、AGEsの投与を24時間前に行った場合にはみられなかった。このことは虚血再灌流状態早期に発生する因子に対してAGEsが影響を与えたことを意味する。具体的にはTNF- α 、IL-1、IL-6などの炎症性サイトカインの活性増強が想定されている。AGEsはアルツハイマー病や筋萎縮性側索硬化症などでも神経細胞死のメカニズムに関与しているものとして注目を浴びている。さらに脳虚血病態においては、AGEsは血管に作用して浮腫の増悪や出血性変化を助長していることも十分考えられ、神経細胞に対する直接の作用もあることから脳保護療法のターゲットとして今後研究が進められていくことが期待される。高血糖による脳梗塞増大のメカニズムをシェーマで示す(図2)。

おわりに

糖尿病は脳梗塞発症の危険因子であり、脳梗塞発症者に糖尿病患者は非常に多い。脳血管障害発症急性期に高血糖をきたしている場合、これは予後を増悪させる因子であるので補正すべきであることは主要なガイドラインにも記載されている¹⁸⁾。今後はその下流ですでに誘導されている個々の増悪因子を阻止する治療法を組み合わせることで、予後の改善をもたらすことができるか検討していくことが重要である。

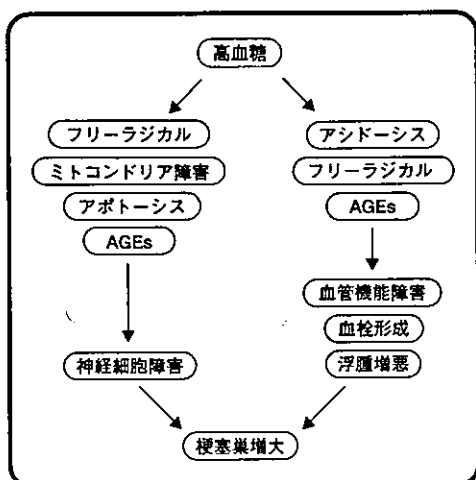


図 2. 高血糖による虚血性脳障害増悪のメカニズム

高血糖は、脳虚血時に神経細胞に対する直接的障害増悪作用とともに血管に作用することで、血栓形成や浮腫の増大を介して二次的な障害を惹起する。特にフリーラジカルとAGEsはその両経路から梗塞巣を増大させる因子である。
AGEs: 終末糖化産物

●文 献

1. Pulsinelli WA, Waldman S, Rawlinson D, et al : Moderate hyperglycemia augments ischemic brain damage: a neuropathologic study in the rat. *Neurology* 32 : 1239-1246, 1982
2. Nedergaard M : Transient focal ischemia in hyperglycemic rats is associated with increased cerebral infarction. *Brain Res* 408 : 79-85, 1987
3. Duverger D, MacKenzie ET : The quantification of cerebral infarction following focal ischemia in the rat: Influence of strain, arterial pressure, blood glucose concentration, and age. *J Cereb Blood Flow Metab* 8 : 449-461, 1988
4. Pulsinelli WA, Levy DE, Sigsbee B, et al : Increased damage after ischemic stroke in patients with hyperglycemia with or without established diabetes mellitus. *Am J Med* 74 : 540-544, 1983
5. Kagansky N, Levy S, Knobler H : The role of hyperglycemia in acute stroke. *Arch Neurol* 58 : 1209-1212, 2001
6. Peters O, Back T, Lindauer U, et al : Increased formation of reactive oxygen species after permanent and reversible middle cerebral artery occlusion in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 18 : 196-205, 1998
7. Kinouchi H, Epstein CJ, Mizui T, et al : Attenuation of focal cerebral ischemic injury in transgenic mice overexpressing CuZn superoxide dismutase. *Proc Natl Acad Sci USA* 88 : 11158-11162, 1991
8. Kondo T, Reaume AG, Huang TT, et al : Reduction of CuZn



筆者プロフィール
●
八木田佳樹

1992年 大阪大学医学部卒業
1995年 同 大学大学院医学系研究科
2000年 米国 Mount Sinai 医科大学神経生物学部門
2003年 大阪大学医学部附属病院医員 (神経内科・脳卒中科)
現在に至る
研究テーマは脳虚血の分子メカニズムと脳損傷後の機能再生。

- superoxide dismutase activity exacerbates neuronal cell injury and edema formation after transient focal cerebral ischemia. *J Neurosci* 17 : 4180-4189, 1997
9. 北川一夫, 松本昌泰, 堀 正二 : アポトーシス関連遺伝子. *分子脳血管病* 1 : 171-178, 2002
10. Siesjo BK, Katsura K, Kristian T : Acidosis-related damage. *Adv Neurol* 71 : 209-233, 1996
11. Smith ML, von Hanwehr R, Siesjo BK : Changes in extra- and intracellular pH in the brain during and following ischemia in hyperglycemic and in moderately hypoglycemic rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 6 : 574-583, 1986
12. Cronberg T, Rytter A, Asztely F, et al : Glucose but not lactate in combination with acidosis aggravates ischemic neuronal death in vitro. *Stroke* 35 : 753-757, 2004
13. Wei J, Huang NC, Quast MJ : Hydroxyl radical formation in hyperglycemic rats during middle cerebral artery occlusion/reperfusion. *Free Radic Biol Med* 23 : 986-995, 1997
14. Ding C, He Q, Li PA : Activation of cell death pathway after a brief period of global ischemia in diabetic and non-diabetic animals. *Exp Neurol* 188 : 421-429, 2004
15. Lee TS, Salzman KA, Ohashi H, et al : Activation of protein kinase C by elevation of glucose concentration: Proposal for a mechanism in the development of diabetic vascular complications. *Proc Natl Acad Sci USA* 86 : 5141-5145, 1989
16. Zimmerman GA, Meistrell M 3rd, Bloom O, et al : Neurotoxicity of advanced glycation endproducts during focal stroke and neuroprotective effects of aminoguanidine. *Proc Natl Acad Sci USA* 92 : 3744-3748, 1995
17. Kikuchi S, Shinpo K, Takeuchi M, et al : Glycation—a sweet tempter for neuronal death. *Brain Res Rev* 41 : 306-323, 2003
18. Klijn CJ, Hankey GJ : Management of acute ischaemic stroke: new guidelines from the American Stroke Association and European Stroke Initiative. *Lancet Neurol* 2 : 698-701, 2003

Low-dose carvedilol improves left ventricular function and reduces cardiovascular hospitalization in Japanese patients with chronic heart failure: The Multicenter Carvedilol Heart Failure Dose Assessment (MUCHA) trial

Masatsugu Hori, MD, PhD,^a Shigetake Sasayama, MD, PhD,^b Akira Kitabatake, MD, PhD,^c Teruhiko Toyooka, MD,^d Shunnosuke Handa, MD, PhD,^e Mitsuhiro Yokoyama, MD, PhD,^f Masunori Matsuzaki, MD, PhD,^g Akira Takeshita, MD, PhD,^h Hideki Origasa, PhD,ⁱ Kennichi Matsui, BA,^j and Saichi Hosoda, MD, PhD,^k on behalf of the MUCHA Investigators *Suita, Kyoto, Sapporo, Tokyo, Isehara, Kobe, Ube, Fukuoka, and Toyama, Japan*

Background The efficacy and optimum dose of β -blockers have not been established in Japanese patients with chronic heart failure (CHF). The efficacy and safety of two doses of carvedilol, a β -blocker with vasodilator and antioxidant actions, were investigated in Japanese patients with CHF.

Methods After screening and a carvedilol challenge phase, 174 patients with mild to moderate CHF were randomly assigned (double-blinded) to placebo, 2.5 mg of carvedilol twice daily, or 10 mg of carvedilol twice daily. After a 2- to 4-week uptitration phase, maintenance treatment was continued for 24 to 48 weeks. The primary end point was improvement of the global assessment of CHF by the attending physician. Secondary end points were death or hospitalization for cardiovascular disease, cardiovascular hospitalization, hospitalization for heart failure, change of left ventricular ejection fraction, and change in New York Heart Association class.

Results Carvedilol therapy achieved dose-dependent improvement of all end points (P for linear trend, range .002 to <.001). Both carvedilol groups showed marked risk reduction (71% to 91%) for cardiovascular and CHF hospitalization and for death or cardiovascular hospitalization (P range, .024 to <.001 for pairwise comparisons with placebo). No significant differences were observed for noncardiovascular hospitalization or adverse events.

Conclusions In Japanese patients with mild or moderate CHF, carvedilol achieved dose-related improvement of CHF and left ventricular ejection fraction; cardiovascular hospitalization was markedly reduced. At 5 mg/d, carvedilol conferred an important patient benefit, less than at 20 mg/d. (*Am Heart J* 2004;147:324–30.)

See related Editorial on page 200.

A number of double-blind, placebo-controlled, randomized studies performed in the United States and Europe have shown a beneficial effect of β -blockers on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure (CHF).^{1–5} Carvedilol is a third-generation

β -blocker with vasodilatory and antioxidant actions, which has been established as an effective drug for mild to severe CHF. However, a placebo-controlled randomized study of β -blocker therapy has not yet been performed in Japanese patients with CHF.

In Western countries, the recommended initial dose of carvedilol for the treatment of CHF is 6.25 mg/d,

From the ^aDepartment of Internal Medicine and Therapeutics, Osaka University Graduate School of Medicine, Suita, Japan, the ^bDepartment of Cardiovascular Medicine, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan, the ^cDepartment of Cardiovascular Medicine, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Sapporo, Japan, the ^dDirector of the Medical and Health Care Center, The University of Tokyo Hospital, Tokyo, Japan, the ^eDepartment of Internal Medicine, Tokai University School of Medicine, Isehara, Japan, the ^fDepartment of Internal Medicine I, Kobe University School of Medicine, Kobe, Japan, the ^gDepartment of Internal Medicine II, Yamaguchi University School of Medicine, Ube, Japan, the ^hCoronary Care Unit, Kyusyu University Hospital, Fukuoka, Japan, the ⁱDepartment of Biostatistics, Faculty of Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University, Toyama, Japan, ^jCMIC

Co, Ltd, Tokyo, Japan, and the ^kDirector of Sakakibara Heart Institute, Tokyo, Japan. Supported by Daiichi Pharmaceutical Co, Ltd, and Nippon Roche KK.

The MUCHA committee members are listed in the Appendix. Submitted March 18, 2003; accepted July 29, 2003.

Reprint requests: Masatsugu Hori, MD, PhD, Department of Internal Medicine and Therapeutics, Osaka University Graduate School of Medicine, 2-2 Yamada-oka, Suita, Osaka 565-0871, Japan.

E-mail: mhori@medona.med.osaka-u.ac.jp
0002-8703/\$ - see front matter

© 2004, Elsevier Inc. All rights reserved.

doi:10.1016/j.ahj.2003.07.023

Table 1. Baseline characteristics of the 3 randomized groups

Parameter	Placebo group (n = 49)	5 mg Group (n = 47)	20 mg Group (n = 77)	P
Age (y)	62 ± 12	59 ± 9	60 ± 12	.581*
Sex (male/female) (%)	82/18	77/23	74/26	.613†
Etiology of heart failure				
Nonischemic/ischemic (%)	76/24	75/25	71/29	.864†
NYHA class, II/III (%)	80/20	81/19	75/25	.735†
LVEF (%)	29 ± 7	30 ± 8	30 ± 7	.734*
Systolic BP (mm Hg)	121 ± 17	117 ± 16	119 ± 14	.418*
Diastolic BP (mm Hg)	72 ± 11	72 ± 11	73 ± 10	.660*
Heart rate (beats/min)	81 ± 14	74 ± 11	78 ± 17	.097*
Body weight (kg)	60 ± 10	60 ± 11	62 ± 14	.349*
Other medications				
ACE inhibitors (%)	80	81	70	.304†
Diuretics (%)	84	85	88	.743†
Digitalis (%)	59	70	65	.527†

Values presented as mean ± SD.

*Regression analysis.

† χ^2 Test.

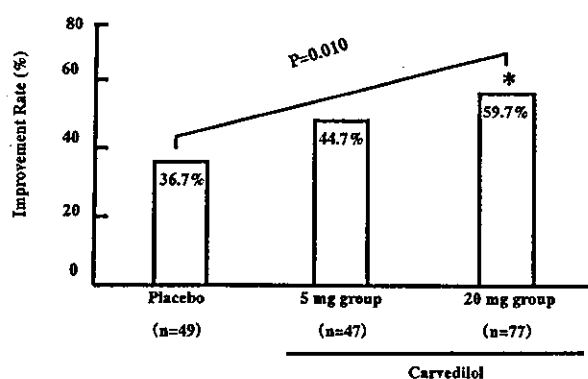
followed by uptitration to 50 mg/d for maintenance treatment if tolerated.⁶ In Japan, the dose of carvedilol for the treatment of hypertension and angina pectoris is 10 to 20 mg/d,^{7,8} which is less than half of that used in Western countries. However, the effectiveness of such a low-dose carvedilol regimen for Japanese patients with CHF remains unclear. The present study was designed to test the efficacy and safety of low-dose carvedilol regimens in Japanese patients with CHF.

Methods

Study design

The Multicenter Carvedilol Heart Failure Dose Assessment (MUCHA) trial was a randomized, multicenter, placebo-controlled, double-blinded study conducted in 5 phases: (1) screening, (2) challenge, (3) uptitration, (4) maintenance, and (5) downtitration. During the challenge phase after screening, eligible patients received open-label carvedilol (1.25 mg twice daily) for 1 to 2 weeks, and the dose was increased to 2.5 mg twice daily if tolerated. Patients were entered into the double-blinded uptitration phase after tolerating a dose of 2.5 mg twice daily for at least 2 weeks and were randomly assigned to placebo, carvedilol at 2.5 mg twice daily (5 mg group), or carvedilol at 10 mg twice daily (20 mg group) in the proportion of 1:1:2 by the dynamic allocation method. In the 20 mg group, the carvedilol dose was increased stepwise in a double-blinded fashion at 1- or 2-week intervals to reach 10 mg twice daily or the maximum tolerated dose of <10 mg twice daily. Patients then received placebo or carvedilol at a fixed dose for 24 to 48 weeks during the maintenance phase. When the last entered patient had completed 24 weeks of maintenance therapy, all patients were shifted into the downtitration phase.

Figure 1



Improvement rate in each group. Improvement rate is the percentage of patients with moderate or marked improvement of signs and symptoms of heart failure as assessed by the attending physician at the end of the maintenance phase in comparison with baseline. Improvement achieved with carvedilol treatment was evaluated by the Cochran-Armitage test to assess the dose-response relation; pairwise comparisons with placebo were performed by means of χ^2 test. * $P < .05$ vs placebo.

Inclusion and exclusion criteria

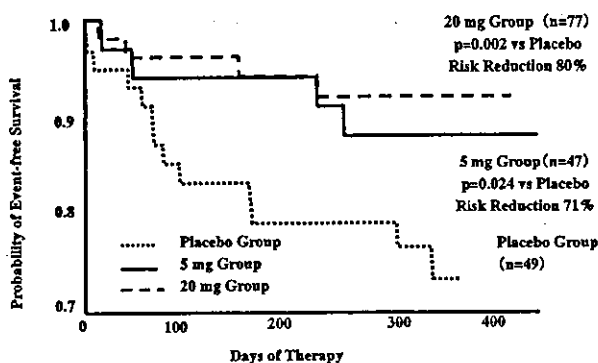
Patients who had ischemic or nonischemic cardiomyopathy with stable symptoms (New York Heart Association functional class [NYHA class] II or III) were eligible for enrollment if their left ventricular ejection fraction (LVEF) was $\leq 40\%$ (measured by M-mode echocardiography or radionuclide ventriculography at the qualifying examination) and

Table II. Death and CVD hospitalization

Parameter	Placebo group (n = 49)	5 mg Group (n = 47)	20 mg Group (n = 77)	Placebo vs 5 mg		Placebo vs 20 mg		P for linear trend†
				Hazard ratio [95% CI]	P*	Hazard ratio [95% CI]	P	
Death or CVD hospitalization (%)	12 (24.5)	4 (8.5)	4 (5.2)	0.29 [0.10–0.91]	.024	0.20 [0.06–0.60]	.002	.002
CVD hospitalization (%)	12 (24.5)	2 (4.3)	3 (3.9)	0.14 [0.03–0.65]	.003	0.15 [0.04–0.52]	<.001	<.001
Worsening CHF	10 (20.4)	1 (2.1)	2 (2.6)	0.09 [0.01–0.69]	.004	0.12 [0.03–0.54]	<.001	<.001
Other CDV reasons	3 (6.1)	1 (2.1)	1 (1.3)	0.29 [0.03–2.75]	.229	0.20 [0.021–1.88]	.116	.111

*Log-rank test.

†Linear trend test using the Cox proportional hazards regression model.

Figure 2

Kaplan-Meier analysis of the probability of survival without death or CVD hospitalization in patients randomly assigned to placebo (dotted line), 5 mg/d carvedilol (solid line), or 20 mg/d carvedilol (broken line). Graph shows time to first event for each group. Dose-response relation was analyzed by means of Cox proportional hazards regression model; log-rank test was used to compare each carvedilol dose with placebo.

their age was between 20 and 79 years. Patients with the following conditions were excluded: valvular heart disease, hypertrophic obstructive cardiomyopathy, cardiogenic shock, systolic blood pressure <90 mm Hg, bradycardia (<60/min), grade II or III atrioventricular block, life-threatening arrhythmia, unstable angina, resting angina, cor pulmonale, asthma, Raynaud phenomenon, and intermittent claudication. Patients were also excluded if myocardial infarction or coronary artery bypass grafting had occurred within the preceding 3 months.

Diuretics, digitalis, angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, calcium channel blockers, vasodilators, and antiarrhythmic agents could be used concomitantly. Drugs prohibited during the study were other β -blockers, $\alpha\beta$ -blockers, α -blockers, inotropic agents other than digitalis, and intravenous diltiazem hydrochloride or verapamil hydrochloride.

The institutional review board of each participating hospital approved the study, and each subject gave written informed consent.

Parameters assessed

The primary end point of the study was improvement of the global assessment of CHF (signs and symptoms) by the attending physician. The secondary end points were as follows: all-cause death or hospitalization for cardiovascular disease (CVD), CVD hospitalization, hospitalization for worsening CHF, changes of LVEF, and changes of NYHA class.

Global assessment of heart failure was performed by entering CHF symptoms and objective findings at baseline and follow-up into a study form. Differences between the assessment at baseline and at last follow-up during maintenance treatment were rated according to the protocol and were assigned one of the following 6 grades: markedly improved, moderately improved, mildly improved, no change, worsened, or unassessable. The improvement rate (the primary end point) for each treatment group was defined as the proportion assigned a rating of "moderately improved" or "markedly improved." Data concerning CVD hospitalizations and deaths were reported prospectively by the investigators and were reviewed and classified by the End Point Committee.

The end point of changes in LVEF was defined as the difference between M-mode echocardiography measurements at baseline and last follow-up during the maintenance phase, with the left ventricular volumes being calculated by the method of Teichholz. The Data and Safety Monitoring Board prospectively monitored all serious adverse events.

Statistical analysis

On the basis of data from a Japanese pilot study and the US Carvedilol Heart Failure Trials Program,⁹⁻¹² it was projected that a sample size of 160 patients (40 for the placebo group, 40 for the 5 mg group, and 80 for the 20 mg group) would provide 80% power at the $P = .05$ level of significance to detect a dose-response effect among the three groups as well as assessing the efficacy of each carvedilol dose.

Data on the improvement rate from the physicians' global assessments were analyzed by the Cochrane-Armitage test to

Table III. Death or CVD hospitalization rates according to baseline characteristics

Subgroup	Event rate (%)			P, linear trend test*	Hazard ratio (P, Log-rank test)	
	Placebo group (P)	5 mg Group (L)	20 mg Group (H)		P vs L	P vs H
Sex						
Male (n = 133)	25.0	8.3	7.0	.013	0.27 (.036)	0.26 (.015)
Female (n = 40)	22.2	9.1	0.0	.034	0.39 (.419)	-. (.023)
Age (y)						
<65 (n = 99)	24.0	0.0	4.4	.014	-. (.005)	0.21 (.019)
≥65 (n = 74)	25.0	22.2	6.3	.041	0.81 (.745)	0.21 (.032)
Etiology						
Nonischemic (n = 127)	24.3	2.9	3.6	.002	0.10 (.007)	0.15 (.005)
Ischemic (n = 46)	25.0	25.0	9.1	.150	0.84 (.829)	0.29 (.156)
NYHA class						
II (n = 135)	28.2	7.9	6.9	.005	0.23 (.013)	0.23 (.006)
III (n = 38)	10.0	11.1	0.0	.215	1.05 (.970)	-. (.180)
LVEF (%)						
<30 (n = 76)	33.3	10.0	2.9	.002	0.25 (.059)	0.08 (.003)
≥30 (n = 95)	18.5	7.4	7.3	.140	0.35 (.192)	0.34 (.127)
Systolic BP (mm Hg)						
<120 (n = 84)	15.0	14.8	10.8	.638	0.95 (.950)	0.70 (.633)
≥120 (n = 89)	31.0	0.0	0.0	<.001	-. (.004)	-. (.001)
Heart rate (beats/min)						
<75 (n = 78)	29.4	11.1	8.8	.102	0.35 (.135)	0.31 (.089)
≥75 (n = 95)	21.9	5.0	2.3	.004	0.18 (.073)	0.09 (.005)

*Linear trend test using the Cox proportional hazards regression model.

Table IV. Death or CVD hospitalization rates according to presence of concomitant disease at baseline examination

Subgroup	Event rate (%)			P, linear trend test*	Hazard ratio (P, Log-rank test)	
	Placebo group (P)	5 mg Group (L)	20 mg Group (H)		P vs L	P vs H
Hypertension						
Nonhypertensive (n = 132)	22.9	10.3	5.2	.014	0.38 (.104)	0.22 (.013)
Hypertensive (n = 41)	28.6	0.0	5.3	.041	-. (.104)	0.15 (.052)
Diabetes						
Nondiabetic (n = 118)	24.2	6.1	7.7	.035	0.21 (.031)	0.30 (.035)
Diabetic (n = 55)	25.0	14.3	0.0	.011	0.49 (.401)	-. (.010)
Hyperlipidemia						
Normolipidemic (n = 136)	26.8	8.6	6.7	.007	0.28 (.037)	0.24 (.008)
Hyperlipidemic (n = 37)	12.5	8.3	0.0	.140	0.53 (.648)	-. (.145)
Cardiac rhythm						
Sinus rhythm (n = 132)	21.4	11.4	1.8	.002	0.46 (.188)	0.08 (.002)
Atrial fibrillation (n = 41)	42.9	0.0	13.6	.214	-. (.014)	0.29 (.106)

*Linear trend test using the Cox proportional hazards regression model.

assess the dose-response relation. When a significant difference was found, pairwise comparisons with placebo were performed with the χ^2 test.

For death or CVD hospitalization, CVD hospitalization, and hospitalization for CHF, Kaplan-Meier curves were con-

structed as time-to-first event plots for each group, and data were analyzed to detect a dose-response relation by means of the Cox proportional hazards regression model. Then event-free survival curves were compared among the placebo group and carvedilol groups by means of the log-rank